

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-175320  
(43)Date of publication of application : 24.06.2003

---

(51)Int.Cl. B01D 69/08  
B01D 61/24  
B01D 63/02  
B01D 67/00  
B01D 71/44  
B01D 71/68

---

(21)Application number : 2002-292729 (71)Applicant : ASAHI MEDICAL CO LTD  
(22)Date of filing : 04.10.2002 (72)Inventor : OISHI TERUHIKO  
OGATA MASUJIRO

---

(30)Priority  
Priority number : 2001309673 Priority date : 05.10.2001 Priority country : JP

---

## (54) METHOD FOR MANUFACTURING HOLLOW FIBER MEMBRANE

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for obtaining a hollow fiber membrane especially reduced in the irregularity of capacity such as water penetration quantity, water permeability or the like in a method for manufacturing a dry membrane extremely reduced in the elution quantity from the membrane and having excellent dialyzing capacity reduced in the adhesion of blood protein or a platelet.

**SOLUTION:** A method for manufacturing the dry hollow fiber membrane reduced in the amount of an eluted substance includes a process wherein a wet membrane comprising a polysulfone polymer and polyvinylpyrrolidone and containing no membrane pore holding material high in water penetration quantity and having a large pore size is preliminarily manufactured and dried after desolvation to contract the pore size of the wet membrane and a part of polyvinylpyrrolidone in the membrane is further made insoluble in water. In this manufacturing method, the wet membrane drying process is performed by the irradiation with microwaves. A module comprising the hollow fiber membrane obtained by this manufacturing method is also disclosed.

## \* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

## [Claim(s)]

[Claim 1]A humid film which does not contain a pit holding material of a big aperture is beforehand manufactured in the amount of high water penetration which consists of polysulfone system polymer and a polyvinyl pyrrolidone. After shrinking an aperture of this humid film by drying after desolvantization, include a process of insolubilizing a part of polyvinyl pyrrolidone in a film in water further. A manufacturing method of a hollow filament-like film which is the method of manufacturing a dry hollow filament-like film with few effluents, and is characterized by performing a drying process of a humid film by microwave irradiation.

[Claim 2]The manufacturing method according to claim 1 \*\*\*\*(ing) a hollow filament-like film in the shape of a thread at the time of desiccation, and ventilating a dehumidification gas in this thread.

[Claim 3]The manufacturing method according to claim 2, wherein a difference of water content of a film in the central part and a peripheral part of a thread at the time of a dry start is less than 10%.

[Claim 4]The manufacturing method according to claim 2 or 3 characterized by reducing an output of microwave irradiation when average water content of a thread will be 20 to 70% after a dry start.

[Claim 5]The manufacturing method according to claim 2 or 3 characterized by changing from microwave irradiation desiccation to with a not less than 40 \*\* [ temperature 120 \*\* or less ] stoving when average water content of a thread will be 20 to 70% after a dry start.

[Claim 6]The manufacturing method according to claim 4 or 5, wherein a difference of water content of a film in the central part and a peripheral part of this thread in a time of average water content of a thread after a dry start being 20 to 70% is less than 5%.

[Claim 7]The manufacturing method according to any one of claims 1 to 6 characterized by a ratio of a polyvinyl pyrrolidone to polysulfone system polymer being 18 to 27 % of the weight by a film production undiluted solution consisting of polysulfone system polymer, a polyvinyl pyrrolidone, and a solvent.

[Claim 8]A module which consists of a hollow filament-like film manufactured by a method according to any one of claims 1 to 7.

[Claim 9]The module according to claim 8 which is an object for hemodialysis.

---

[Translation done.]

## DETAILED DESCRIPTION

### [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] In the manufacturing method of the highly efficient hollow filament-like film which has the outstanding dialysis performance with little adhesion of blood protein and blood platelets which has very few elution volumes from a film, this invention relates to the method of manufacturing a hollow filament-like film with small dispersion in performances, such as the amount of water penetration, and transmissivity, especially. This invention relates also to the module which consists of a hollow filament-like film manufactured such.

[0002]

[Description of the Prior Art] The art of using the film which has alternative permeability progresses splendidly in recent years, and utilization in the field whose separation filter of a gas or a fluid, hemodialyzer in a medical field, hemofiltration machine, constituent-of-blood preferential segregation filter, etc. are extensive until now is progressing. As a material of this film, polymer, such as cellulose types (a regenerated cellulose system, a cellulose acetate system, a chemicals modified cellulose system, etc.), a polyacrylonitrile system, a polymethylmethacrylate system, a polysulfone system, a polyethylene vinyl alcohol system, and a polyamide system, has been used. Among these, since haemocompatibility of polysulfone system polymer improves by in addition to the thermal stability, acid-proof, and alkali resistance adding a hydrophilization agent to a film production undiluted solution, and producing a film to it, it was observed as a semipermeable membrane raw material, and research has been advanced.

[0003] On the other hand, in order to paste up a film and to produce a module, it is necessary to dry a film but, and if the porous membrane which consists of organic high polymers, the permeable membrane which consists of hydrophobic polymers, such as a polysulfone system, especially, and ultrafiltration membrane are dried after film production, it is known that the amount of water penetration will fall remarkably compared with desiccation before. Therefore, the film always needed to be dealt with in the damp or wet condition and the state where water was made to immerse.

[0004] The method conventionally taken as this measure was filling low volatility organicity fluids, such as glycerin, in the hole portion in porous membrane after film production and before desiccation. However, since hyperviscosity generally, a low volatility organicity fluid requires time for washing removal. Although module molding of the film was carried out and after washing was little, there was a problem in the effluent of low volatility organicity fluid origin (various derivatives which carried out the chemical reaction to the low volatility organicity fluid, and were generated), etc. being seen in module mounting fluid.

[0005] Although the method of using the mineral salt of a calcium chloride etc. instead of a low volatility organicity fluid is shown in the patent documents 1 as a method of drying without using a low volatility organicity fluid, there is no change in the necessity of carrying out washing removal. Though it is little, it is apprehensive about the adverse effect which the mineral salt which remained has on a dialysis patient.

[0006] The manufacturing method of the hollow fiber which irradiates with microwave is shown in the patent documents 2 as a membranous drying method, performing moist heat treatment by a steam to a hollow fiber. However, since steam treatment is carried out in order to prevent modification of a film, though it is desiccation, there is a fault which lengthens drying time, and further, since it is the desiccation after making low volatility organicity fluids, such as glycerin, adhere, the purpose of reducing the effluent from a film is not attained.

[0007] The hydrophilization film containing the polyvinyl pyrrolidone which carried out the drying process to the patent documents 3 and the patent documents 4 without using a low volatility organicity fluid is indicated. Although the performance which separates a plasma constituent from blood is indicated in these, since plasma protein penetrates, it turns out that it is not effective as permeable membrane. Since the polyvinyl pyrrolidone is dried at the temperature decomposed and denatured, in the purpose of reducing the effluent from a film, it is a process which is not very preferred.

[0008] The hollow fiber which made abundance of the polyvinyl pyrrolidone in the film internal surface in which blood carries out direct contact to the patent documents 5 about 20 to 50% is indicated. This shows the humid film for mainly lessening affixes, such as blood protein and blood platelets. Therefore, since blood protein does not adhere easily, it is shown that change does not take place easily at the time of the path of filtrate speed, but there is no statement about dialysis performance, like the permeability of albumin is low.

[0009] the method of this invention person drying the humid film which has specific performance, without impregnating low volatility organicity fluids, such as glycerin, and manufacturing a highly efficient blood purification film -- having proposed (patent documents 6) -- when the shape of a thread was used and it dried, it became clear by the central part of a thread, and the film of the peripheral part that some performance difference arises.

[0010]

[Patent documents 1] JP,6-277470,A[Patent documents 2] JP,11-332980,A[Patent documents 3] JP,8-52331,A

[Patent documents 4] JP,8-9668,B[Patent documents 5] JP,6-296686,A[Patent documents 6] The patent No. 3281364 gazette [0011]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] In the manufacturing method of the outstanding hollow filament-like film with little adhesion of blood protein and blood platelets which has very few elution volumes from a film, there is a technical problem of this invention in providing the method of manufacturing a hollow filament-like film with small dispersion in performances, such as the amount of water penetration, and transmissivity, especially. The technical

problem of this invention is related also with performances, such as water permeability and transmissivity, providing the module which does not have dispersion at the central part and a peripheral part.

[0012]

[Means for Solving the Problem] There was no dry membrane for blood purification which has the dialysis performance dried without using a pit hold-back agent leading to an effluent from a module to this invention person's etc. application invention (patent documents 6) like the above. When the cause was dried without using a pit hold-back agent, a damp or wet condition was becoming a completely different film of low performance. Then, this invention persons produce a humid film which has beforehand the specific performance which is a diameter of an osculum in the amount of high water penetration rather than target performance by first half application. As a result of advancing research wholeheartedly based on the unprecedented way of thinking that nobody of manufacturing a film which dries and shrinks this and has target dialysis performance thought of, a method of obtaining a film which has the dialysis performance excellent in permselectivity with little adhesion of blood protein and blood platelets which has very few effluents was provided. Then, when research was advanced further, this invention persons discovered that the amount of water penetration and permeation performance showed dispersion by the central part of a thread, and a film of a peripheral part, when manufacturing a blood purification film by a method of the patent documents 6, and a humid film was made into the shape of a thread and it dried. Then, in order to lose dispersion, as a result of inquiring wholeheartedly, with devising a drying process, it finds out that dispersion is stopped and results in this invention.

[0013]. Namely, this invention consists of polysulfone system polymer and a polyvinyl pyrrolidone. A humid film which does not contain a pit holding material of a big aperture in the amount of high water penetration is manufactured beforehand. In a method of manufacturing a dry hollow filament-like film with few effluents which includes a process of making unnecessary further a part of polyvinyl pyrrolidone in a film in water after shrinking an aperture of this humid film by drying after desolvantization, It is related with a manufacturing method of a hollow filament-like film performing a drying process of a humid film by microwave irradiation.

[0014]When drying in this invention, it is preferred to \*\*\*\* a hollow filament-like film in the shape of a thread, and to pass a dehumidification gas in this thread. It is still more preferred to make a difference of water content of a film in the central part and a peripheral part of a thread few to less than 10% in this invention at the time of a dry start.

[0015]This invention relates also to a method of reducing an output of microwave irradiation or changing from microwave irradiation desiccation to with a not less than 40 \*\* [ temperature 120 \*\* or less ] stoving, when water content of a thread after a dry start will be 20 to 70%. In that case, it is still more preferred that a difference of water content of a film in the central part and a peripheral part of this thread in a time of water content of a thread after a dry start being 20 to 70% is less than 5%. In an above-mentioned method, a film production undiluted solution consists of polysulfone system polymer, a polyvinyl pyrrolidone, and a solvent, and it is preferred that a ratio of a polyvinyl pyrrolidone to polysulfone system polymer is 18 to 27 % of the weight. This invention relates also to a module which consists of a hollow filament-like film manufactured as mentioned above again. A hollow filament-like film of this invention is excellent in the hemodialysis performance, and is used as a hollow filament-like film for hemodialysis. It is useful also as a film for other extracorporeal circulation therapies.

[0016]

[Embodiment of the Invention] Below, the composition of the hollow filament-like film (only henceforth a "film") of this invention is explained. The manufacturing method of this invention manufactures the humid film of the big aperture beforehand in the amount of high water penetration, and has the feature to make it dry without impregnating with a pit hold-back agent after desolvantization.

[0017]Usually, it is classified into the inorganic substance with which the pit hold-back agent used when manufacturing a hollow filament-like film is anxious about the toxicity to the organic matter and human body which have viscosity. Since the pit hold-back agent which consists of an organic matter which has viscosity has high viscosity and it is difficult to carry out washing removal thoroughly, it can change with the cause which remains in a film, makes the elution volume from a film increase, carries out a chemical reaction to the pit hold-back agent which remained further, and produces deleterious material. On the other hand, also in the pit hold-back agent which consists of inorganic substances, since it remains in a minute amount, it is apprehensive about the adverse effect which it has on a dialysis patient.

[0018]The pit hold-back agent as used in the field of this invention is a substance filled in the hole portion in a film by the manufacturing process before drying in order to prevent the degradation at the time of desiccation. It is possible to fill this hold-back agent in the hole portion in a film by immersing a humid film in the solution having contained the pit hold-back agent. If even washing and removal carry out a pit hold-back agent even for after desiccation, it is possible to hold performances, such as the amount of water penetration equivalent to a humid film and rejection, by the effect of a pit hold-back agent.

[0019]As a pit hold-back agent, ethylene glycol, propylene glycol, A trimethylene glycol, a 1,2-butylene glycol, a 1,3-butylene glycol, 2-butene 1,4-diol, 2-methyl-2,4-pentadiol, 2-ethyl-1,3-hexandiol, glycerin, tetraethylene glycol, The organic compound and calcium chlorides of the polyethylene glycol 200, the polyethylene glycol 300, and polyethylene-glycol 400 grade, such as a glycol system or a glycerol system compound, and a sucrose fatty acid ester, The mineral salt of sodium carbonate, sodium acetate, magnesium sulfate, sodium sulfate, zinc chloride, etc. can be mentioned.

[0020]In this invention, with the humid film of a big aperture, in the amount of high water penetration. The amounts of water penetration are 100mL / ( $m^2$  and hr-mmHg) above, and the humid film in which the transmissivity of the

polyvinyl pyrrolidone of the weight average molecular weight 40,000 exceeds 75%, and the transmissivity of the albumin in a cow plasma system has the performance which is 0.3% or more is meant.

[0021]The transmissivity of cow plasma albumin can be measured by the following methods. First, 100 hollow filament-like films 20 cm in length are bundled, and a small module is produced. the heparinize cow plasma (heparin — 5000 IU/L (liter)) warmed to this module at 37 \*\* Protein concentration 6.0 g/dL (deciliter) is passed with the linear velocity of 1.0 cm/second to the film internal-surface side, and an ultrafiltration is performed for 30 minutes in mean-pressure 50mmHg of modular entering pressure and appearance pressure. It computes transmissivity by measuring measurement of the concentration of the obtained filtrate and former liquid on the wavelength of 280 nm with an ultraviolet spectroscopy photometer, and substituting it for the following formula (1).

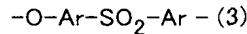
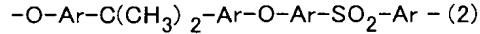
Transmissivity (%) (1) =(absorbance of filtrate) x100/(absorbance of former liquid)

[0022]The transmissivity of a polyvinyl pyrrolidone uses the solution to filter as the phosphoric acid buffer (0.15-mol [ // l. ], pH 7.4) solution of 3% of the weight of a polyvinyl pyrrolidone (the BASF A.G. make K30, weight average molecular weight 40,000). It asks by performing the same operation as measurement of the transmissivity of cow plasma albumin except having set the mean pressure of modular entering pressure and appearance pressure to 200mmHg.

[0023]The humid film of a big aperture in the amount of high water penetration Polysulfone system polymer (only henceforth "polymer"), After making a polyvinyl pyrrolidone and the film production undiluted solution which consists of solvents breathe out from a double annular nozzle with internal liquid and passing an air gap, in the manufacturing method solidified by a coagulation bath, it can manufacture by using the solution of the solvent of polymer for internal liquid.

[0024]Although internal liquid makes a membranous centrum and internal surface form, it turns out that the aperture of an internal surface becomes large in proportion to the solvent concentration in internal liquid. In this invention, since the permeable membrane of the performance of a target is obtained by carrying out drying shrinkage of the humid film, compared with the time of manufacturing the humid film which has target dialysis performance [ solvent concentration / in internal liquid ], it is necessary to make it high concentration.

[0025]What has a repeating unit shown by the following formula (2) or a formula (3) as polysulfone system polymer used by this invention is mentioned. Ar in a formula shows the phenyl group of 2 substitution in the para position, and limits for neither a degree of polymerization nor a molecular weight in particular.



[0026]Since the thing of the amount of polymers comes out in small quantities since the hydrophilization effect to a film is as high as the thing of the amount of polymers, and sufficient effect can demonstrate a polyvinyl pyrrolidone, in this invention, a with a weight average molecular weight of 900,000 or more polyvinyl pyrrolidone is used. In order to give the hydrophilization effect to a film using the polyvinyl pyrrolidone which has weight average molecular weight smaller than 900,000, it is necessary to make a lot of polyvinyl pyrrolidones remain in a film but [ for this reason ], and the effluent from a film will increase. In order to lower an effluent conversely, when ullage in the inside of the film of the polyvinyl pyrrolidone of weight average molecular weight smaller than 900,000 was lessened, the hydrophilization effect becomes insufficient and hemodialysis is performed as a result, the temporal fall of filtration velocity is caused and sufficient effect cannot be demonstrated.

[0027]Both the solvents used for the dissolution of polysulfone system polymer and a polyvinyl pyrrolidone dissolve both these, and are N-methyl-2-pyrrolidone, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, etc.

[0028]Especially if the polymer concentration in a film production undiluted solution is the range of the concentration that the film which could produce the film and was obtained has the performance as a film, it will not be restricted, but it is 10 to 30 % of the weight preferably five to 35% of the weight. In order to attain high water penetration performance, the lower one of polymer concentration is good and its 10 to 25 % of the weight is preferred.

[0029]A still more important thing is an addition of a polyvinyl pyrrolidone, and 27 or less % of the weight of mixture ratio GA of a polyvinyl pyrrolidone to polymer is 20 to 27 % of the weight still more preferably ten to 27% of the weight preferably. It is difficult to be in the tendency whose elution volume increases, when the mixture ratio of the polyvinyl pyrrolidone to polymer exceeds 27 % of the weight, and to obtain the film of sponge structure, since the viscosity of a film production undiluted solution is low at less than 10 % of the weight. It is also possible to add the 4th ingredient, such as water and a poor solvent, in order to control undiluted solution viscosity and a solution state, and what is necessary is for combination just to perform the kind and an addition at any time.

[0030]Water is preferred although the fluid which does not dissolve polymer, such as aliphatic hydrocarbon, such as alcohols; ether; n-hexane, such as water; methanol and ethanol, and n-heptane, for example is used as a coagulation bath. It is also possible to control coagulation speed by adding a little the solvent which dissolves polymer in a coagulation bath.

[0031]the temperature of a coagulation bath -0~90 \*\* 30~90 \*\* is 0~80 \*\* still more preferably. The temperature of a coagulation bath exceeds 90 \*\*, or the surface state of the hollow filament-like film in a coagulation bath is not easily stabilized as it is less than -30 \*\*.

[0032]Desiccation after desolvatization washing is performed by irradiating with microwave the thread which is fully carrying out humidity of the hollow filament-like film with the gestalt (it is only henceforth called a "thread") of the thread tied several [ many ].

[0033]However, since it is suitable for drying the thread of low water content to homogeneity more, in order to

prevent modification and melting of the film by fault heating, when the average water content of a thread will be 50 to 70% more preferably 20 to 70%, it is preferred [ microwave irradiation ] to reduce the output of microwave irradiation.

[0034]In order that it may stop dispersion in performance that the difference of the water content of the film in the central part and the peripheral part of this thread in the time of the average water content of a thread being 50 to 70% preferably 20 to 70% is less than 5%, it is preferred. It is possible at the time of desiccation to make the difference of the water content of the film in the central part and the peripheral part of a thread less than 5% by ventilating in a thread. Here, the central part of a thread means one sixth of the ranges of a diameter from the central point in the circle configuration section of a thread. The peripheral part of a thread means the range of 1/6 from a periphery in the circle configuration section of a thread. [0035]Since it is the same, it is preferred also about the thread at the time of a dry start that the difference of the water content of the film in the central part and the peripheral part of a thread is less than 10%. Since a difference will arise in the water content of the central part of a thread, and a peripheral part if the after-desolvantization thread is neglected, it is possible by immersing a thread underwater again, just before going into a drying process to make the difference of the water content of the thread central part and a peripheral part less than 10%. Here, water content means what is calculated by calculation by (4) types from the weight (A (g)) of the thread (or film) before desiccation, and the weight (B (g)) of a dry thread (or film).

$$\text{Water content (\%)} = (A - B) \times 100 / B \quad (4)$$

[0036]In order to abolish the difference of the drying rate of the central part of a thread, and a peripheral part, it is preferred to ventilate in a thread the dehumidification gas of the temperature which does not exceed 40 \*\*. Ventilating in a thread means passing a wind between hollow filament-like films. Ventilating a with a not less than 40 \*\* [ temperature 120 \*\* or less ] dehumidification gas in a thread as used in this invention means performing stoving to a thread at the same time it ventilates in a thread.

[0037]Although the high thing of the output of microwave is preferred, an optimum value changes with quantity of the film to dry. When the water content of a thread will be 50 to 70% preferably 20 to 70%, the method of performing two-step desiccation changed from microwave irradiation to with a not less than 40 \*\* [ temperature 120 \*\* or less ] air blasting desiccation also takes drying time rather than microwave irradiation, but it is possible to dry a thread uniformly. Also in a two-step dry technique, it is effective in it stopping dispersion in performance that the difference of the water content of the film in the central part and the peripheral part of this thread in the time of the water content of a thread being 50 to 70% preferably 20 to 70% is less than 5%.

[0038]It is desirable still more preferred that it is [ not less than 40 \*\* ] 120 \*\* or less, and the temperature of stoving is 100 \*\* or less. If it exceeds 120 \*\*, in order that a polyvinyl pyrrolidone may denaturalize and decompose, it is not desirable from the elution volume from the dry membrane obtained even if it did not use a pit hold-back agent increasing. Since drying time starts too much in less than 40 \*\*, it is not desirable.

[0039]Since a part of PVP in a film can be insolubilized in water by irradiating the film after desiccation with radiation, such as an electron beam and a gamma ray, it is possible to reduce the elution volume from a film more. Whichever after modularization may be [ the exposure of radiation ] sufficient as a modularization front stirrup. If all the PVP in a film is insolubilized, while an elution volume can be reduced, it is not desirable from leuco pennia condition being observed at the time of dialysis.

[0040]With PVP insoluble to the water as used in the field of this invention, the amount of PVP melttable to water is deducted from the total amount of PVP in a film. The total amount of PVP in a film is easily computable by the ultimate analysis of nitrogen and sulfur. The amount of PVP melttable to water can be calculated by the following methods. After dissolving a film thoroughly by N-methyl-2-pyrrolidone, water is added to the obtained polymer solution and polysulfone system polymer is settled thoroughly. After settling this polymer solution furthermore, PVP melttable to water can be quantified by quantifying the amount of PVP in supernatant liquid with liquid chromatography.

[0041]The film which was characterized by the manufacturing method of this invention drying the humid film which does not contain a pit hold-back agent by microwave irradiation, and was obtained using this manufacturing method. Are the dry membrane which does not contain a pit hold-back agent, and, in the amount of water penetration of pure water, the transmissivity of the polyvinyl pyrrolidone of  $10\text{--}1,000 \text{mL}/(\text{m}^2 \text{ and hr-mmHg})$  and the weight average molecular weight 40,000 at 75% or less. And the transmissivity of the albumin in a cow plasma system is less than 0.3%, and it is a hollow filament-like film, wherein the variation in each performance is still smaller. Make the  $\beta_2$ -microglobulin (molecular weight: 11,800) used as the causative agent for the improvement of the shape of a dialysis amyloid disease fully penetrate in the latest hemodialysis therapy. The film which has the fractionation nature which does not make most albumin (molecular weight: 67,000) penetrate is called for, and the transmissivity of albumin [ in / in the film of this invention / a cow plasma system ] is 0.3% or less. Since it means losing greatly albumin effective in the inside of the body, it is not preferred as permeable membrane that the transmissivity of albumin exceeds 0.3%.

[0042]The linear correlation which the amount of water penetration of pure water shows in the following formula (5) in the transmissivity (A (%)) of a polyvinyl pyrrolidone and the clearance (B (a part for mL/)) of  $\beta_2$ -microglobulin in the film of  $10 \text{mL} / (\text{m}^2 \text{ and hr-mmHg})$  more than exists. Although it is required for clearance evaluation to fabricate and process the module of the dialysis specification which has an effective membrane area of  $1.5\text{--}\text{m}^2$ , with this valuation method, it is measurable in simple, and it is possible to guess clearance easily.

B(part for mL/) = 0.636A+29.99 (5)

Here, the clearance of  $\beta_2$ -microglobulin carries out dialysis measurement by blood flow rate 200mL/(film internal-surface side) at the module of the effective membrane area of  $1.5\text{-m}^2$  in accordance with the quality assessment standard of Japanese Society for Artificial Organs under the conditions for dialysate flow rate 500mL/(film outside-surface side).

[0043] Although various things are demanded according to a dialysis patient's physical strength or the percentage of completion of condition of disease and condition of disease, the clearance of  $\beta_2$ -microglobulin, If the transmissivity of a polyvinyl pyrrolidone exceeds 75%, since the transmissivity of albumin will exceed 0.3%, the transmissivity of a polyvinyl pyrrolidone needs to be 75% or less.

[0044] Since the pit hold-back agent is not being used for the film made by the manufacturing method of this invention by a manufacturing process, the effluent of pit hold-back agent origin does not exist. Therefore, the absorbance of the eluting material test liquid of the film of this invention is less than 0.04, and does not contain a pit hold-back agent in this test liquid. With eluting material test liquid, it adjusts here based on a hemodialysis apparatus approval reference, The dry hollow filament-like film 1.5g cut to 2 cm and distilled-water-for-injection 150mL are put into the glassware which suits the alkali dissolution test of the glassware examination for injection of the Pharmacopoeia of Japan, and it warms at  $70^\circ\text{C}$  for 1 hour, and after removing an after-cooling film, what added distilled water and was set to 150mL is meant. An absorbance is measured with an ultraviolet absorption spectrum on the wavelength which shows the maximal absorption wavelength in 220–350 nm. Although making an absorbance or less into 0.1 is defined in the hemodialysis apparatus approval reference, since the film of this invention does not hold a pit hold-back agent, it can attain less than 0.04. About the existence of a pit hold-back agent, this test liquid is detectable by measuring concentration or the thing which carried out water removal by publicly known methods, such as gas chromatography, liquid chromatography, differential refractive media, an ultraviolet spectroscopy photometer, infrared absorption photometry, nuclear magnetic resonance spectroscopy, and ultimate analysis. It is detectable with these measuring methods also about whether a pit hold-back agent is included in a film.

[0045] The film made by the manufacturing method of this invention consists of polysulfone system polymer and a polyvinyl pyrrolidone, and the concentration of the polyvinyl pyrrolidone in a film internal surface is 30 to 45 % of the weight. A factor important for membranous haemocompatibility is the hydrophilic nature of the film internal surface which blood touches, and the PVP concentration of a film internal surface is important for it by the polysulfone system film containing a polyvinyl pyrrolidone (only henceforth "PVP"). When the PVP concentration of a film internal surface is too low, a film internal surface shows hydrophobicity, plasma protein tends to adsorb, and the coagulation of blood also takes place easily. That is, it becomes poor [ membranous haemocompatibility ]. Conversely, if the PVP concentration of a film internal surface is too high, the elution volume to the blood systems of PVP will increase, and the result which is not preferred will be given for the purpose and use of this invention. Therefore, the concentration of PVP of the film internal surface in this invention is 30 to 40% of range, and is 33 to 40% preferably.

[0046] The PVP concentration of a film internal surface is determined by the X ray light-quantum spectrum (X-ray Photoelectron spectroscopy, henceforth, XPS). That is, after measurement of XPS of a film internal surface arranges a sample in on a double-sided tape, a cutter cuts it open in the direction of a fiber axis, and after extending so that the membranous inside may become a table, it is measured by the usual method. Namely, from the integrated intensity of an S2p spectrum C1s, O1s, and N1s. The concentration for which it asked using the relative sensitivity coefficient of device attachment from the surface concentration (nitrogen atom concentration) of nitrogen and sulphur surface concentration (sulfur atom concentration) is said, and when polysulfone system polymer is the structure of (2) types, it can ask by calculation by (6) types.

PVP concentration (% of the weight) =  $C_1M_1 \times 100 / (C_1M_1 + C_2M_2)$  (6)

here —  $C_1$ :nitrogen atom concentration (%)

$C_2$ : Sulfur atom concentration (%)

$M_1$  : P Molecular weight (111) of the repetition unit of VP

molecular weight (442) of the repetition unit of  $M_2$ :polysulfone system polymer

[0047]

[Example] Although the example of this invention is shown below, this invention is not limited to this. (Measurement of the amount of platelet adhesion) The following operating procedures performed measurement of the amount of platelet adhesion to a film. Bundle 100 hollow filament-like films 15 cm in length, produce a small module, and this module is made to pass heparinize Homo sapiens fresh blood for 15 minutes with the linear velocity of 1.0 cm/second, and the physiological saline was continuously passed for 1 minute. Next, lactate dehydrogenase emitted from the blood platelets which shredded the hollow filament-like film to the 5-mm interval grade, carried out ultrasonic irradiation in the physiological saline which contains polyethylene-glycol alkylphenyl ether (Wako Pure Chem trade name triton X-100) 0.5%, and adhered to the membrane surface (hereafter) "LDH" — saying — it computed as LDH activity of per a membrane area (internal-surface conversion) by quantifying. Measurement of enzyme activity used the LDH mono-test kit (Boehringer Mannheim and Yamanouchi Co., Ltd. make). It compared simultaneously with a specimen using the film (what was obtained by being immersed in ethanol for one day after the film of Example 1 before gamma irradiation was immersed in sodium hypochlorite with an available chlorine concentration of 1,500 ppm for two days) which does not contain PVP as positive control.

[0048](Plasma protein amount of adsorption) Except having carried out ultrafiltration time in 240 minutes, after the plasma protein amount of adsorption to the film performed the same operation as the transmissometry of albumin, the physiological saline washed it for 1 minute. Next, the hollow filament-like film was shredded to the 5-mm interval grade, and it computed as the protein amount of adsorption per film weight by quantifying the plasma protein stirred and extracted in the physiological saline which contains sodium lauryl sulfate 1.0%. Protein concentration used BCA protein assay (made in Pierce). It compared simultaneously with a specimen using the film (what was obtained by being immersed in ethanol for one day after the film of Example 1 before gamma irradiation was immersed in sodium hypochlorite with an available chlorine concentration of 1,500 ppm for two days) which does not contain PVP as positive control.

[0049]

[Example 1] (Film production and removal of a residual solvent) 18.0 % of the weight of polysulfones (product P-1700 made by Amoco Engineering Polymers), It dissolved in 77.7 % of the weight of N,N-dimethylacetamide, and 4.3 % of the weight of polyvinyl pyrrolidones (the BASF A.G. make K90, weight average molecular weight 1,200,000) were used as the uniform solution. Here, the mixture ratio of the polyvinyl pyrrolidone to the polysulfone in a film production undiluted solution was 23.9 % of the weight. With the internal liquid which keeps this film production undiluted solution at 60 \*\*, and consists of a mixed solution of 30 % of the weight of N,N-dimethylacetamide, and 70 % of the weight of water. It was immersed to the coagulation bath which makes it breathe out from a spinning port (double annular nozzle 0.1 mm – 0.2 mm – 0.3 mm), passes a 0.96-m air gap, and consists of 75 \*\* water. At this time, from a spinning port to the coagulation bath was surrounded by the cylindrical pipe, the humidity in a pipe was controlled and temperature was controlled at 51 \*\* 54.5%, passing the nitrogen gas which contained the steam in the pipe. Spinning speed was fixed to a part for 80-m/. Here, the ratio of the air gap to spinning speed was 0.012m/ (a part for m/). The residual solvent in a film was removed after cutting the rolled-round thread by washing an 80 \*\* hot water shower over 2 hours from the cutting plane upper part of a bunch (300 mm in length, 9200 film numbers).

[0050](Desiccation of a humid film and insolubilization process of PVP) The thread after the above-mentioned residual solvent removal (water content 300%) The difference of the water content of a film [ in / water content / of the film of the thread central part / in the water content of the film of 300% and a thread peripheral part / the central part and the peripheral part of 300% and a thread ] carried out microwave irradiation (output of 30 kW) of 30 for 21 minutes 0%. At this time, the water content of the thread was 65% (the difference of the water content of a film [ in / water content / of the film of the thread central part / in the water content of the film of 65% and a thread peripheral part / the central part and the peripheral part of 65% and a thread ] is 0%). Then, water content obtained less than 1% of dry membrane (thread) by dropping and carrying out microwave irradiation (output of 21 kW) of the output for 4 minutes. Dehumidified air (10% or less of humidity) was ventilated from the lower part of each thread from the lower part of a thread to the upper part at an 8 m/second wind speed between a dry start time and the time of the end of dry. At this time, a 1 m/second wind speed was measured by the thread average from the upper part of the thread at the time of a dry start. A part of PVP in a film was insolubilized by irradiating the obtained dry membrane (thread) with the gamma ray of 25kGy.

[0051](Quality assessment result) The performance of this film is shown in Table 1. Performance shows the average value of the result measured 10 times. The place which used this film as the module of effective filtration area <sup>2</sup> of 1.5 m, and surveyed clearance of beta<sub>2</sub>-microglobulin, It turned out that it is by a part for 32mL/, and it became clear that it is equivalent to a part for clearance 32.5mL/computed by having substituted it for the formula (6). When this module performed transit measurement of urea and vitamin B<sub>12</sub>, the clearance and transmissivity of urea were part 83% for 185mL/, respectively. About vitamin B<sub>12</sub>, it was part 48% for 95mL/similarly. Measurement,

[0042]It carried out in the similar way. It was insoluble to water in 62% of the total amount of PVP in a film. As a result of doing a membranous eluting material test, the absorbance of eluting material test liquid was 0.04 or less. Since the pit hold-back agent was not used, the pit hold-back agent was contained in eluting material test liquid, and was not in it. This film became the amount of platelet adhesion is low (positive control film 43.4 Unit/m<sup>2</sup>), and clear [ the low thing of the amount of plasma protein of adhesion ] compared with the positive control film (positive control film 62.5 mg/g).

[0052]This film became clear [ that there is / which has very few elution volumes from a film / little adhesion of blood protein and blood platelets ] from the above quoted performance. Since the transmissivity of albumin was excellent also in the clearance of beta<sub>2</sub>-microglobulin few, it turned out that it is the film excellent also in dialysis performance. Since there were few differences of the performance of the film in the central part and the peripheral part of a thread compared with an old drying method (comparative example 1), dispersion in performance became clear [ few things ].

[0053]

[Example 2] The same operation as Example 1 was performed except having carried out the polyvinyl pyrrolidone in a film production undiluted solution, and having made N,N-dimethylacetamide into 78 % of the weight 4% of the weight. The mixture ratio of the polyvinyl pyrrolidone to the polysulfone in the film production undiluted solution at this time was 22.2 % of the weight. The performance of this film is shown in Table 1. This film became clear [ that there is / which has very few elution volumes from a film / little adhesion of blood protein and blood platelets ]. There was little transmissivity of albumin, and since excelling also in the clearance of beta<sub>2</sub>-microglobulin was suggested, it turned out that it is the film excellent also in dialysis performance. Since there were few differences of the performance of the film in the central part and the peripheral part of a thread compared with an old drying

method (comparative example 1), dispersion in performance became clear [ few things ].  
[0054]

[Example 3] The same operation as Example 1 was performed except having carried out the polyvinyl pyrrolidone in a film production undiluted solution, and having made N,N-dimethylacetamide into 77.2 % of the weight 4.8% of the weight. The mixture ratio of the polyvinyl pyrrolidone to the polysulfone in the film production undiluted solution at this time was 26.7 % of the weight. The performance of this film is shown in Table 1. This film became clear [ that there is / which has very few elution volumes from a film / little adhesion of blood protein and blood platelets ]. There was little transmissivity of albumin, and since excelling also in the clearance of beta<sub>2</sub>-microglobulin was suggested, it turned out that it is the film excellent also in dialysis performance. Since there were few differences of the performance of the film in the central part and the peripheral part of a thread compared with an old drying method (comparative example 1), dispersion in performance became clear [ few things ].

[0055]

[Example 4] The same operation as Example 3 was performed except having used the mixture solution which turns into internal liquid from 52 % of the weight of N,N-dimethylacetamide, and 48 % of the weight of water. The performance of this film is shown in Table 2. This film became clear [ that there is / which has very few elution volumes from a film / little adhesion of blood protein and blood platelets ]. There was little transmissivity of albumin, and since excelling also in the clearance of beta<sub>2</sub>-microglobulin was suggested, it turned out that it is the film excellent also in dialysis performance. Since there were few differences of the performance of the film in the central part and the peripheral part of a thread compared with an old drying method (comparative example 1), dispersion in performance became clear [ few things ].

[0056]

[Example 5] The thread after residual solvent removal (in water content, the water content of the film of the thread central part 300% 300%) After the difference of the water content of a film [ in / in the water content of the film of a thread peripheral part / the central part and the peripheral part of 300% and a thread ] carries out microwave irradiation (output of 30 kW) of 30 for 21 minutes 0%, The water content of a thread is 65% (in the water content of the film of the thread central part, the water content of the film of a thread peripheral part 65% 65%). After checking that the difference of the water content of the film in the central part and the peripheral part of a thread is 0%, except that stoving was carried out and water content obtained less than 1% of thread by putting into the dryer (3 m/second circulation wind speed in a dryer) set as 87 \*\* for 3 hours, the same operation as Example 1 was performed. The performance of this film is shown in Table 2. This film became clear [ that there is / which has very few elution volumes from a film / little adhesion of blood protein and blood platelets ]. There was little transmissivity of albumin, and since excelling also in the clearance of beta<sub>2</sub>-microglobulin was suggested, it turned out that it is the film excellent also in dialysis performance. Since there were few differences of the performance of the film in the central part and the peripheral part of a thread compared with an old drying method (comparative example 1), dispersion in performance became clear [ few things ].

[0057]

[Comparative example 1] The thread after residual solvent removal (in water content, the water content of the film of the thread central part 300% 300%) Except that the water content of the film of a thread peripheral part carried out stoving 300% when the difference of the water content of the film in the central part and the peripheral part of a thread put into the dryer (3 m/second circulation wind speed in a dryer) which set 30 as 87 \*\* 0% for 7 hours, and water content obtained less than 1% of thread, the same operation as Example 1 was performed. This result is shown in Table 2. In the transmissivity of amount \*\* PVP of water penetration, the performance of the film in the central part and the peripheral part of a thread has a difference, and it became clear that there is dispersion in performance within a thread as a result.

[0058]

[Comparative example 2] The same operation as Example 1 was performed except not carrying out gamma irradiation. This result is shown in Table 3. It became clear that the absorbance of elution test liquid exceeds 0.04 for elution of PVP.

[0059]

[Comparative example 3] The same operation as Example 1 was performed except having carried out the polyvinyl pyrrolidone in a film production undiluted solution, and having made N,N-dimethylacetamide into 77.0 % of the weight 5.0% of the weight. The mixture ratio of the polyvinyl pyrrolidone to the polysulfone in the film production undiluted solution at this time was 27.8 % of the weight. The performance of this film is shown in Table 3. Since the mixture ratio of the polyvinyl pyrrolidone to the polysulfone in a film production undiluted solution is over 27 % of the weight, an elution volume and film internal-surface PVP concentration are increasing. [0060]

[Comparative example 4] The same operation as Example 1 was performed except having carried out the polyvinyl pyrrolidone in a film production undiluted solution, and having made N,N-dimethylacetamide into 78.4 % of the weight 3.6% of the weight. The mixture ratio of the polyvinyl pyrrolidone to the polysulfone in the film production undiluted solution at this time was 20.0 % of the weight. The performance of this film is shown in Table 3. It became clear that the amount of PVP of a film internal surface is less than 30%.

[0061]

[Comparative example 5] The same operation as Example 3 was performed except having used the mixture solution which turns into internal liquid from 60 % of the weight of N,N-dimethylacetamide, and 40 % of the weight of water. The performance of this film is shown in Table 3. The transmissivity of albumin of this film is over 0.3%.

The transmissivity of PVP was also the performance exceeding 75%.

[0062]

[Comparative example 6] The same operation as Example 1 was performed except having used the mixture solution which turns into internal liquid from 10 % of the weight of N,N-dimethylacetamide, and 90 % of the weight of water. The performance of this film is shown in Table 3. The amount of water penetration of pure water was the performance which is less than  $10\text{mL}/(\text{m}^2 \text{ and hr-mmHg})$ .

[0063]

[Comparative example 7] The same operation as Example 1 was performed except drying temperature having been  $170^{\circ}\text{C}$ . The performance of this film is shown in Table 3. It was [ film / this ] insoluble to water in all the PVP in a film. Use this film as the module of effective filtration area  $^2$  of 1.5 m, and A part for blood flow rate  $200\text{mL}/(\text{film internal-surface side})$ . When clinical blood evaluation was carried out in accordance with the quality assessment standard of Japanese Society for Artificial Organs under the conditions for dialysate flow rate  $500\text{mL}/(\text{film outside-surface side})$ , leuco pannia condition that a dialysis patient's white blood cell count fell temporarily was observed.

[0064]

[Table 1]

	実施例 1		実施例 2		実施例 3	
	糸束中心部	糸束外周部	糸束中心部	糸束外周部	糸束中心部	糸束外周部
膜内径( $\mu\text{m}$ )	195	195	201	201	190	190
膜外径( $\mu\text{m}$ )	280	280	288	288	282	282
透水量( $\text{mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$ )	20	20	19	18	25	25
アルブミンの透過率 (%)	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下
PVPの透過率 (%)	4	4	4	4	5	5
膜内表面 PVP 濃度(重量%)	35	35	30	30	44	44
水に不溶であるPVPの有無	有り	有り	有り	有り	有り	有り
溶出物試験液の吸光度	0.022	0.022	0.020	0.020	0.035	0.035
溶出物試験液中の膜孔保持剤の有無	無し	無し	無し	無し	無し	無し
血小板粘着量( $\text{LDH} \cdot \text{Unit}/\text{m}^2$ )	15.5	15.5	17.5	17.5	4.2	4.2
血漿タンパク質吸着量 (mg/g)	2.1	2.1	5.5	5.5	1.8	1.8
乾燥前湿潤膜の透水量( $\text{mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$ )	190	190	170	170	260	260
乾燥前湿潤膜のアルブミンの透過率 (%)	0.32	0.32	0.34	0.34	0.35	0.35
乾燥前湿潤膜のPVPの透過率 (%)	77	77	84	84	84	84

[0065]

[Table 2]

	実施例4		実施例5		比較例1	
	糸束中心部	糸束外周部	糸束中心部	糸束外周部	糸束中心部	糸束外周部
膜内径(μm)	194	194	196	195	195	195
膜外径(μm)	284	284	280	280	281	280
透水量(mL/(m <sup>2</sup> ·hr·mmHg))	390	390	22	20	28	20
アルブミンの透過率(%)	0.25	0.25	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下
PVPの透過率(%)	72	72	4	4	8	4
膜内表面PVP濃度(重量%)	36	36	35	35	35	35
水に不溶であるPVPの有無	有り	有り	有り	有り	有り	有り
溶出物試験液の吸光度	0.023	0.023	0.022	0.022	0.022	0.022
溶出物試験液中の膜孔保持剤の有無	無し	無し	無し	無し	無し	無し
血小板粘着量(LDH-Unit/m <sup>2</sup> )	13.8	13.8	15.6	15.5	15.6	15.5
血漿タンパク質吸着量(mg/g)	2.0	2.0	2.1	2.1	2.1	2.1
乾燥前湿润膜の透水量(mL/(m <sup>2</sup> ·hr·mmHg))	3100	3100	190	190	190	190
乾燥前湿润膜のアルブミンの透過率(%)	0.51	0.51	0.32	0.32	0.32	0.32
乾燥前湿润膜のPVPの透過率(%)	99	99	77	77	77	77

[0066]  
[Table 3]

	比較例 2 糸束外周部	比較例 3 糸束外周部	比較例 4 糸束外周部	比較例 5 糸束外周部	比較例 6 糸束外周部	比較例 7 糸束外周部
膜内径(μm)	195	200	199	196	200	191
膜外径(μm)	290	298	290	297	291	276
透水量(mL/(m <sup>2</sup> ·hr·mmHg))	20	35	15	970	8	15
アルブミンの透過率(%)	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.37	0.01 以下	0.01 以下
PVPの透過率(%)	4	5	4	79	0	4
膜内表面PVP濃度(重量%)	35	47	28	33	34	36
水に不溶であるPVPの有無	無し	有り	有り	有り	有り	有り
溶出物試験液の吸光度	0.044	0.040	0.018	0.021	0.020	0.021
溶出物試験液中の膜孔保持剤の有無	無し	無し	無し	無し	無し	無し
血小板粘着量(LDH-Unit/m <sup>2</sup> )	15.5	3.8	19.6	15.0	15.1	16.8
血漿タンパク質吸着量(mg/g)	2.1	1.1	5.9	2.8	2.1	3.0
乾燥前湿潤膜の透水量(mL/(m <sup>2</sup> ·hr·mmHg))	190	310	130	8600	76	190
乾燥前湿潤膜のアルブミンの透過率(%)	0.32	0.38	0.31	0.62	0.18	0.32
乾燥前湿潤膜のPVPの透過率(%)	77	85	76	100	52	77

[0067]

[Effect of the Invention] Since the film of this invention has the outstanding dialysis performance with little adhesion of blood protein and blood platelets which has very few elution volumes from a film, it can be used for a medicine use, a medical-application way, and a general industrial use way.

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-175320

(P2003-175320A)

(43)公開日 平成15年6月24日 (2003.6.24)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I B 0 1 D 69/08 61/24 63/02 67/00	テ-マコード*(参考) 4 D 0 0 6
		5 0 0	5 0 0

審査請求 未請求 請求項の数9 O.L (全11頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2002-292729(P2002-292729)
(22)出願日	平成14年10月4日(2002.10.4)
(31)優先権主張番号	特願2001-309673(P2001-309673)
(32)優先日	平成13年10月5日(2001.10.5)
(33)優先権主張国	日本 (JP)

(71)出願人	000116806 旭メディカル株式会社 東京都千代田区神田美士代町9番地1
(72)発明者	大石 輝彦 宮崎県延岡市旭町4丁目3400番地1 旭メディカル株式会社内
(72)発明者	緒方 益次郎 宮崎県延岡市旭町4丁目3400番地1 旭メディカル株式会社内
(74)代理人	100090941 弁理士 藤野 清也 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 中空糸状膜の製造方法

(57)【要約】

【課題】 膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ない優れた透析性能を有する乾燥膜の製造方法において、特に透水量及び透過率等の性能のばらつきの小さな中空糸状膜を得る方法を提供すること。

【解決手段】 ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる高透水量で大きな孔径の膜孔保持材を含まない湿潤膜をあらかじめ製造しておき、脱溶剤後乾燥することにより該湿潤膜の孔径を収縮させた後、さらに膜中のポリビニルピロリドンの一部を水に不溶化する工程を含む、溶出物の少ない乾燥した中空糸状膜を製造する方法であって、湿潤膜の乾燥工程をマイクロ波照射によって行うことを特徴とする中空糸状膜の製造方法、及び該方法によって得られた中空糸状膜からなるモジュール。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリスルホン系ポリマー及びポリビニルヒロリドンからなる、高透水量で大きな孔径の膜孔保持材を含まない温潤膜をあらかじめ製造しておき、脱溶剤後乾燥することにより該温潤膜の孔径を収縮させた後、さらに膜中のポリビニルヒロリドンの一部を水に不溶化する工程を含む、溶出物の少ない乾燥した中空糸状膜を製造する方法であって、温潤膜の乾燥工程をマイクロ波照射によって行うことを特徴とする中空糸状膜の製造方法。

【請求項2】 乾燥時に中空糸状膜が糸束状に製束されており、該糸束内に除湿気体を通風することを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】 乾燥開始時の糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差が10%以内であることを特徴とする請求項2に記載の製造方法。

【請求項4】 乾燥開始後、糸束の平均含水率が20~70%になる時点で、マイクロ波照射の出力を低下させることを特徴とする請求項2または3に記載の製造方法。

【請求項5】 乾燥開始後、糸束の平均含水率が20~70%になる時点で、マイクロ波照射乾燥から40°C以上120°C以下の温度の加熱乾燥に切り替えることを特徴とする請求項2または3に記載の製造方法。

【請求項6】 乾燥開始後の糸束の平均含水率が20~70%になる時点での該糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差が10%以内であることを特徴とする請求項4または5に記載の製造方法。

【請求項7】 製膜原液が、ポリスルホン系ポリマー、ポリビニルヒロリドン、及び溶剤からなり、ポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルヒロリドンの比率が18~27重量%であることを特徴とする請求項1~6のいずれかに記載の製造方法。

【請求項8】 請求項1~7のいずれかに記載の方法によって製造される中空糸状膜からなるモジュール。

【請求項9】 血液透析用である請求項8に記載のモジュール。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ない優れた透析性能を有する高性能中空糸状膜の製造方法において、特に透水量及び透過率等の性能のばらつきの小さな中空糸状膜を製造する方法に関する。また、本発明は、そのように製造された中空糸状膜からなるモジュールにも関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、選択的な透過性を有する膜を利用する技術がめざましく進歩し、これまでに気体や液体の分離フィルター、医療分野における血液透析器、血液済過器、血液成分選択性分離フィルター等の広範な分野での

実用化が進んでいる。該膜の材料としては、セルロース系(再生セルロース系、酢酸セルロース系、化学変性セルロース系等)、ポリアクリロニトリル系、ホリメチルメタクリレート系、ポリスルホン系、ホリエチレンビニルアルコール系、ポリアミド系等のポリマーが用いられてきた。このうちポリスルホン系ポリマーは、その熱安定性、耐酸、耐アルカリ性に加え、製膜原液に親水化剤を添加して製膜することにより、血液適合性が向上することから、半透膜素材として注目され研究が進められてきた。

【0003】一方、膜を接着してモジュールを作製するためには膜を乾燥させる必要があるが、有機高分子よりも多孔膜、なかでもポリスルホン系等の疎水性ポリマーからなる透析膜、限外済過膜は、製膜後に乾燥させると乾燥前に比べ著しく透水量が低下することが知られている。そのため膜は常に温潤状態か、水に浸漬させた状態で取り扱う必要があった。

【0004】この対策として従来よりとられてきた方法は、製膜後、乾燥前にグリセリン等の低揮発性有機液体を多孔膜中の空孔部分に詰めておくことであった。しかしながら、低揮発性有機液体は、一般に高粘度なため、洗浄除去に時間がかかり、膜をモジュール成型して洗浄後も微量ではあるが低揮発性有機液体由來の溶出物等(低揮発性有機液体と化学反応して生成した様々な誘導体)がモジュール封入液中にみられることに問題があつた。

【0005】低揮発性有機液体を用いずに乾燥させる方法として、特許文献1には、低揮発性有機液体の代わりに塩化カルシウム等の無機塩を用いる方法が示されているが、洗浄除去する必要性に変わりはない。また、微量であるとしても残存した無機塩が透析患者に与える悪影響が危惧される。

【0006】また、膜の乾燥方法として、特許文献2には、中空糸膜に対し水蒸気による温熱処理を行いながらマイクロ波を照射する中空糸膜の製造方法が示されている。しかし、乾燥でありながら膜の変形を防ぐために水蒸気処理していることから乾燥時間を長くする欠点があり、さらに、グリセリン等の低揮発性有機液体を付着させてからの乾燥であることから、膜からの溶出物を低減させるという目的は達成されない。

【0007】特許文献3及び特許文献4には、低揮発性有機液体を用いずに乾燥処理をしたポリビニルヒロリドンを含む親水化膜が開示されている。これらには、血液から血漿成分を分離する性能が記載されているが、血漿タンパクが透過することから透析膜としては有効でないことが分かる。また、ポリビニルヒロリドンを分解・変性させる温度で乾燥していることから、膜からの溶出物を低減させるという目的においては極めて好ましくない製法である。

【0008】また、特許文献5には血液が直接接触する

膜内表面でのポリビニルピロリドンの存在率を20~50%程度にした中空糸膜が開示されている。これは主に血液タンパク、血小板等の付着物を少なくするための湿潤膜を示すものである。従って、血液タンパクが付着しにくいことから液速度の径時変化が起こりにくいことが示されているが、アルブミンの透過性が低い等の透析性能についての記載は一切無い。

【0009】本発明者は、特定の性能を有する湿潤膜をグリセリン等の低揮発性有機液体に含浸せずに乾燥して高性能な血液浄化膜を製造する方法を提案した（特許文献6）が、糸束状にして乾燥した場合、糸束の中心部と外周部の膜とでは若干の性能差が生じることが明らかとなつた。

#### 【0010】

- 【特許文献1】特開平6-277470号公報
- 【特許文献2】特開平11-332980号公報
- 【特許文献3】特開平8-52331号公報
- 【特許文献4】特公平8-9668号公報
- 【特許文献5】特開平6-296686号公報
- 【特許文献6】特許第3281364号公報

#### 【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ない優れた中空糸状膜の製造方法において、特に透水量及び透過率等の性能のばらつきの小さな中空糸状膜を製造する方法を提供することにある。また、本発明の課題は、透水性及び透過率などの性能が中心部と外周部とでばらつきがないモジュールを提供することにも関する。

#### 【0012】

【課題を解決するための手段】以上の如くモジュールからの溶出物の原因となる膜孔保持剤を用いずに乾燥した透析性能を有する血液浄化用乾燥膜は本発明者等の出願発明（特許文献6）までなかつた。その原因是、膜孔保持剤を用いずに乾燥させると、湿潤状態とは全く異なつた低性能の膜となることであった。そこで、本発明者等は、前期出願により、あらかじめ目標とする性能よりも高透水量で大孔径である特定の性能を有する湿潤膜を作製しておき、これを乾燥・収縮させて目標の透析性能を有する膜を製造するというこれまでにない、誰も思いつかなかつた発想に基づき鋭意研究を進めた結果、溶出物が極めて少なく、血液タンパクや血小板の付着が少ない選択透過性に優れた透析性能を有する膜を得る方法を提供した。その後、さらに研究を進めたところ、本発明者らは、特許文献6の方法によって血液浄化膜を製造する際、湿潤膜を糸束状にして乾燥すると、糸束の中心部と外周部の膜とでは、透水量や透過性能にばらつきが生じることを見出した。そこで、ばらつきをなくすために鋭意研究した結果、乾燥工程を工夫することで、ばらつきが抑えられることを見出し本発明に至つたものである。

【0013】すなわち本発明は、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる、高透水量で大きな孔径の膜孔保持材を含まない湿潤膜をあらかじめ製造しておき、脱溶剤後乾燥することにより該湿潤膜の孔径を収縮させた後、さらに膜中のポリビニルピロリドンの一部を水に不要化する工程を含む、溶出物の少ない乾燥した中空糸状膜を製造する方法において、湿潤膜の乾燥工程をマイクロ波照射によって行うことを特徴とする中空糸状膜の製造方法に関するものである。

【0014】本発明では、また、乾燥するとき、中空糸状膜を糸束状に製束して、該糸束内に除湿気体を通過することが好ましい。本発明では、乾燥開始時に糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差を10%以内に少なくておくことが、さらに好ましい。

【0015】さらに、本発明は、乾燥開始後の糸束の含水率が20~70%になる時点でのマイクロ波照射の出力を低下させるか、あるいはマイクロ波照射乾燥から40°C以上120°C以下の温度の加熱乾燥に切り替える方法にも関するものである。その際、乾燥開始後の糸束の含水率が20~70%になる時点での該糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差が5%以内であることが、さらに好ましい。上記の方法において、製膜原液が、ポリスルホン系ポリマー、ポリビニルピロリドン、及び溶剤からなり、ポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの比率が18~27重量%であることが好ましい。本発明は、また、上記のように製造される中空糸状膜からなるモジュールにも関するものである。本発明の中空糸状膜は血液透析性能に優れており血液透析のための中空糸状膜として用いられる。さらに、その他の体外循環治療のための膜としても有用である。

#### 【0016】

【発明の実施の形態】以下に、本発明の中空糸状膜（以下単に「膜」ともいう）の構成について説明する。本発明の製造方法は、高透水量で大きな孔径の湿潤膜をあらかじめ製造しておき、脱溶剤後に膜孔保持剤を含浸せずに乾燥させることに特徴を有する。

【0017】通常、中空糸状膜を製造する際に用いられる膜孔保持剤には、粘性を有する有機物と人体への毒性が懸念される無機物に分類される。粘性を有する有機物からなる膜孔保持剤は、粘性が高いために完全に洗浄除去することが困難であることから、膜中に残存して膜からの溶出量を増加させ、さらに残存した膜孔保持剤と化学反応して有害物を生じる原因となり得る。一方、無機物からなる膜孔保持剤においても、微量に残存するため透析患者に与える悪影響が危惧される。

【0018】本発明でいう膜孔保持剤とは、乾燥時の性能低下を防ぐために乾燥前までの製造過程で膜中の空孔部分に詰めておく物質である。膜孔保持剤を含んだ溶液に湿潤膜を浸漬することによって膜中の空孔部分に該保持剤を詰めることができある。乾燥後も膜孔保持剤を

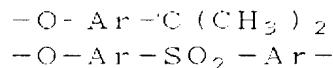
洗浄・除去さえすれば、膜孔保持剤の効果により湿潤膜と同等の透水量、阻止率等の性能を保持することが可能である。

【0019】膜孔保持剤としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1,2-ブチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、2-ブチル-1,4-ジオール、2-メチル-2,4-ヘンタジオール、2-エチル-1,3-ヘキサンジオール、グリセリン、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400等のグリコール系又はグリセロール系化合物及び蔗糖脂肪酸エステル等の有機化合物および塩化カルシウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、塩化亜鉛等の無機塩を挙げることができる。

【0020】また、本発明において、高透水量で大きな透過率(%) = (涙液の吸光度)

【0022】ポリビニルビロリドンの透過率は、涙過する水溶液を3重量%のポリビニルビロリドン(BASF社製K30、重量平均分子量40,000)のリン酸バッファー(0.15mol/リットル、pH7.4)水溶液にして、モジュールの入り圧と出圧の平均圧力を200mmHgにした以外は、牛血漿アルブミンの透過率の測定と同様な操作を行うことにより求められる。

【0023】高透水量で大きな孔径の湿潤膜は、ポリスルホン系ポリマー(以下単に「ポリマー」ともいう)、ポリビニルビロリドン、及び溶剤からなる製膜原液を、内部液とともに2重環状ノズルから吐出させ、エアギャップを通過させた後、凝固浴で凝固させる製造方法において、内部液にポリマーの溶剤の水溶液を用いることに



【0026】ポリビニルビロリドンは高分子量のものほど膜への親水化効果が高いため、高分子量のものほど少量で十分な効果が発揮できることから、本発明においては重量平均分子量900,000以上のポリビニルビロリドンが使用される。900,000より小さい重量平均分子量を有するポリビニルビロリドンを用いて膜への親水化効果を付与するためには大量のポリビニルビロリドンを膜中に残存させる必要があるが、このために膜からの溶出物が増加することになる。また、逆に溶出物を下げるために900,000より小さい重量平均分子量のポリビニルビロリドンの膜中での残存量を少なくすると親水化効果が不十分となってしまい、その結果血液透析を行ったとき涙過速度の経時的低下をきたし十分な効果を発揮できない。

【0027】また、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルビロリドンの溶解に用いられる溶剤は、これら両方と共に溶解するものであり、N-メチル-2-ビロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等である。

孔径の湿潤膜とは、透水量が100ml/(m<sup>2</sup> hr mmHg)以上であって、重量平均分子量40,000のポリビニルビロリドンの透過率が75%を超えて、且つ牛血漿系におけるアルブミンの透過率が0.3%以上である性能を有する湿潤膜を意味する。

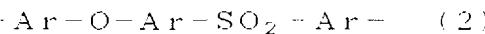
【0021】牛血漿アルブミンの透過率は、以下のような方法で測定することが可能である。まず、長さ20cmの中空糸状膜を100本束ねて小型モジュールを作製する。このモジュールに37°Cに加温したヘパリン添加牛血漿(ヘパリン5000IU/L(リットル)、タンパク濃度6.0g/dL(デシリットル))を膜内表面側に線速1.0cm/秒で通過させ、モジュールの入り圧と出圧の平均圧力50mmHgにて30分間限外涙過を行う。得られた涙液と元液の濃度の測定は、紫外分光光度計により280nmの波長にて測定し、下記の式(1)に代入して透過率を算出する。

$$100 \text{ (元液の吸光度)} \quad (1)$$

より製造可能である。

【0024】内部液は、膜の中空部と内表面を形成させるものであるが、内表面の孔径は、内部液中の溶剤濃度に比例して大きくなることが判っている。本発明では、湿潤膜を乾燥収縮させることにより目標の性能の透析膜が得られることから、内部液中の溶剤濃度を、目標とする透析性能を有する湿潤膜を製造する時に比べて、高濃度にする必要がある。

【0025】本発明で用いられるポリスルホン系ポリマーとしては、下記の式(2)、または式(3)で示される繰り返し単位を有するものが挙げられる。なお、式中のArはバラ位での2置換のフェニル基を示し、重合度や分子量について特に限定しない。



(3)

【0028】製膜原液中のポリマー濃度は、製膜可能で、かつ得られた膜が膜としての性能を有するような濃度の範囲であれば特に制限されず、5~35重量%、好ましくは10~30重量%である。高い透水性能を達成するためには、ポリマー濃度は低い方がよく、10~25重量%が好ましい。

【0029】さらに重要なことはポリビニルビロリドンの添加量であり、ポリマーに対するポリビニルビロリドンの混和比率が27重量%以下、好ましくは10~27重量%、さらに好ましくは20~27重量%である。ポリマーに対するポリビニルビロリドンの混和比率が27重量%を超えると溶出量が増える傾向にあり、また10重量%未満では製膜原液の粘性が低いためにスパン構造の膜を得ることが困難である。また、原液粘度、溶解状態を制御する目的で、水、貧溶剤等の第4成分を添加することも可能であり、その種類、添加量は組み合わせにより随時行えばよい。

【0030】凝固浴としては、例えば水、メタノール、

エタノール等のアルコール類；エーテル類；n-ヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素類などポリマーを溶解しない液体が用いられるが、水が好ましい。また、凝固浴にポリマーを溶解する溶剤を若干添加することにより凝固速度をコントロールすることも可能である。

【0031】凝固浴の温度は、-30～90℃、好ましくは0～90℃、さらに好ましくは0～80℃である。凝固浴の温度が90℃を超えた場合、-30℃未満であると、凝固浴中の中空糸状膜の表面状態が安定しにくい。

【0032】脱溶剤洗浄後の乾燥は、中空糸状膜を多数本束ねた糸束の形態（以後、単に『糸束』と呼ぶ）にて、十分に湿潤している糸束にマイクロ波を照射することにより行なわれる。

【0033】しかしながら、マイクロ波照射は低含水率の糸束をより均一に乾燥するのに適していることから、過加熱による膜の変形・溶融を防ぐために、糸束の平均含水率が20～70%、より好ましくは50～70%になる時点までマイクロ波照射の出力を低下させるのが好ましい。

【0034】さらに、糸束の平均含水率が20～70%、好  
含水率(%) = (A - B) × 100 / B (4)

【0036】さらに、糸束の中心部と外周部の乾燥速度の差をなくすために、糸束内には40℃を超えない温度の除湿気体を通風することが好ましい。糸束内に通風するとは中空糸状膜間に風を流すことを意味する。本発明において、40℃以上120℃以下の温度の除湿気体を糸束内に通風することは、糸束内に通風すると同時に糸束に対し加熱乾燥を行っていることを意味する。

【0037】マイクロ波の出力は高いことが好ましいが、乾燥させる膜の量により最適値は異なる。また、糸束の含水率が20～70%、好ましくは50～70%になる時点までマイクロ波照射から40℃以上120℃以下の温度の送風乾燥に切り替える2段階乾燥を行う方法でも、マイクロ波照射よりは乾燥時間を要するが、糸束を均一に乾燥することが可能である。2段階乾燥法においても、糸束の含水率が20～70%、好ましくは50～70%になる時点での該糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差が5%以内であることが性能のばらつきを抑えるのに有効である。

【0038】加熱乾燥の温度は、40℃以上120℃以下であることが好ましく、さらに好ましくは100℃以下である。120℃を超えるとポリビニルピロリドンが変性および分解するために、膜孔保持剤を用いなくても得られた乾燥膜からの溶出量が増えることから好ましくない。また、40℃未満では、乾燥時間がかかり過ぎるので好ましくない。

【0039】乾燥後の膜に電子線及び $\gamma$ 線等の放射線を照射することにより、膜中のPVPの一部を水に不溶化できることから、膜からの溶出量をより低減することが可能である。放射線の照射は、モジュール化前又はモジュール化後のどちらでも良い。また、膜中の全PVPを不溶

ましくは50～70%になる時点での該糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差が5%以内であることが、性能のばらつきを抑えるためにより好ましい。乾燥の時、糸束内に通風を行うことによって、糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差を5%以内にすることが可能である。ここで、糸束の中心部とは、糸束の円形状断面において中心点から直径の1/6の範囲をいう。また糸束の外周部とは糸束の円形状断面において外周から1/6の範囲をいう。

【0035】また、同様な理由から、乾燥開始時における糸束についても、糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差が10%以内であることが好ましい。脱溶剤後糸束を放置しておくと、糸束の中心部と外周部の含水率には差が生じるために、乾燥工程に入る直前に糸束を再度水中に浸漬することにより糸束中心部と外周部の含水率の差を10%以内にすることが可能である。ここで、含水率とは、乾燥前の糸束（又は膜）の重量（A(g)）と乾燥糸束（又は膜）の重量（B(g)）から(4)式により計算で求められるものをいう。

$$\text{含水率}(\%) = (A - B) \times 100 / B \quad (4)$$

化してしまうと、溶出量を低減できる一方で、透析時にロイコペニア症状が観察されることから好ましくない。

【0040】本発明でいう水に不溶であるPVPとは、膜中の全PVP量から水に可溶であるPVP量を差し引いたものである。膜中の全PVP量は、窒素及びイオウの元素分析により容易に算出することができる。また、水に可溶であるPVP量は、以下の方法により求めることができる。膜をN-メチル-2-ピロリドンで完全に溶解した後、得られたポリマー溶液に水を添加してポリスルホン系ポリマーを完全に沈殿させる。さらに該ポリマー溶液を静置した後、上澄み液中のPVP量を液体クロマトグラフィーで定量することにより水に可溶であるPVPを定量することができる。

【0041】本発明の製造方法は、膜孔保持剤を含まない湿潤膜をマイクロ波照射により乾燥することを特徴とし、本製造方法を用いて得られた膜は、膜孔保持剤を含まない乾燥膜であって、純水の透水量が10～1,000mL/(m<sup>2</sup> hr mmHg)、重量平均分子量40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%以下で、且つ牛血漿系におけるアルブミンの透過率が0.3%未満であり、さらにそれぞれの性能のバラツキが小さいことを特徴とする中空糸状膜である。最近の血液透析療法では、透析アミロイド病状の改善のために原因物質とされているβ-ミクログロブリン（分子量：11,800）を十分に透過させるが、アルブミン（分子量：67,000）はほとんど透過させない分画性を有する膜が求められており、本発明の膜は、牛血漿系におけるアルブミンの透過率が0.3%以下である。アルブミンの透過率が0.3%を超えることは体内に有効なアルブミンを大きく損失することを意味することから透析膜としては好ましくない。

【0042】また、純水の透水量が $10\text{mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$ 以上の膜においては、ポリビニルビロリドンの透過率(A(%))と $\beta_1$ -ミクログロブリンのクリアランス(B(ml/分))とには下記の式(5)に示す一次関数的な相関関係が存在する。クリアランス評価には $1.5\text{m}^2$ の

$$B(\text{ml/分}) = 0.636A + 29.99$$

ここで、 $\beta_1$ -ミクログロブリンのクリアランスは、 $1.5\text{m}^2$ の有効膜面積のモジュールに、血液流量 $200\text{mL/分}$ (膜内表面側)、透析液流量 $500\text{mL/分}$ (膜外表面側)の条件下で日本人工臓器学会の性能評価基準に従い透析測定したものである。

【0043】 $\beta_1$ -ミクログロブリンのクリアランスは、透析患者の体力や病状及び病状の進行度に合わせて様々なものが要求されているが、ポリビニルビロリドンの透過率が $75\%$ を超えるとアルブミンの透過率が $0.3\%$ を超えてしまうことから、ポリビニルビロリドンの透過率は $75\%$ 以下であることが必要である。

【0044】また、本発明の製造方法により作られた膜は、膜孔保持剤を製造工程で使用していないことから、膜孔保持剤由来の溶出物は存在しない。従って、本発明の膜の溶出物試験液の吸光度は $0.04$ 未満であり、且つ該試験液中に膜孔保持剤を含まない。ここで、溶出物試験液とは、人工腎臓装置承認基準に基づき調整したものであり、 $2\text{cm}$ に切断した乾燥中空糸状膜 $1.5\text{g}$ と注射用蒸留水 $50\text{mL}$ を日本薬局方の注射用ガラス容器試験のアルカリ溶出試験に適合するガラス容器に入れ、 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ で $1$ 時間加温し、冷却後膜を取り除いた後蒸留水を加えて $150\text{mL}$ としたものを意味する。吸光度は $220\sim350\text{nm}$ での最大吸収波長を示す波長にて紫外吸収スペクトルで測定する。人工腎臓装置承認基準では吸光度を $0.1$ 以下にすることが定められているが、本発明の膜は膜孔保持剤を保持しないことから $0.04$ 未満を達成することが可能である。また、膜孔保持剤の有無については、該試験液を濃縮又は水分除去したものをガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、示差屈折系、紫外分光光度計、赤外線吸光度法、核磁気共鳴分光法、及び元素分析等

$$\text{PVP濃度(重量\%)} = C_1 M_1$$

ここで、 $C_1$ ：窒素原子濃度(%)

$C_2$ ：イオウ原子濃度(%)

$M_1$ ：PVPの繰り返しユニットの分子量(111)

$M_2$ ：ポリスルホン系ポリマーの繰り返しユニットの分子量(142)

#### 【0047】

【実施例】以下にこの発明の実施例を示すが、本発明は、これに限定されるものではない。

(血小板粘着量の測定) 膜への血小板粘着量の測定は、以下の操作手順で行った。長さ $15\text{cm}$ の中空糸状膜を $100$ 本束ねて小型モジュールを作製し、該モジュールにヘパリン添加ヒト新鮮血を線速 $1.0\text{cm/秒}$ にて $15$ 分間通過させ、続いて生理食塩水を $1$ 分間通過させた。次に中空糸

有効膜面積を有する透析仕様のモジュールに成形・加工することが必要であるが、本評価方法では簡易的に測定可能であり、クリアランスを容易に推測することが可能である。

#### (5)

の公知の方法により測定することにより検知可能である。また、膜中に膜孔保持剤を含むか否かについてもこれらの測定方法により検知可能である。

【0045】本発明の製造方法により作られた膜は、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルビロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルビロリドンの濃度が $30\sim45\text{重量\%}$ である。膜の血液適合性に重要な因子は、血液が接する膜内表面の親水性であり、ポリビニルビロリドン(以下、単に「PVP」ともいう)を含有するポリスルホン系膜では、膜内表面のPVP濃度が重要である。膜内表面のPVP濃度が低すぎると膜内表面が疎水性を示し、血漿タンパク質が吸着しやすく、血液の凝固も起こりやすい。すなわち、膜の血液適合性不良となる。逆に膜内表面のPVP濃度が高すぎると、PVPの血液系への溶出量が増加し本発明の目的や用途にとって好ましくない結果を与える。従って、本発明での膜内表面のPVPの濃度は、 $30\sim40\text{\%}$ の範囲であり、好ましくは $33\sim40\text{\%}$ である。

【0046】膜内表面のPVP濃度は、エックス線光電子スペクトル(X-ray Photoelectron spectroscopy 以下XPS)によって決定される。すなわち、膜内表面のXPSの測定は、試料を両面テープ上に並べた後、カッターで繊維軸方向に切開し、膜の内側が表になるよう押しあげた後、通常の方法で測定する。すなわち、C1s O1s N1s S2pスペクトルの面積強度から、装置付属の相対感度係数を用いて窒素の表面濃度(窒素原子濃度)とイオウの表面濃度(イオウ原子濃度)から求めた濃度をいうものであり、ポリスルホン系ポリマーが(2)式の構造であるときには(6)式により計算で求めることができる。

$$100 \times (C_1 M_1 + C_2 M_2) \quad (6)$$

状膜を $5\text{mm}$ 間隔程度に細断し、 $0.5\text{\%}$ ポリエチレングリコールアルキルフェニルエーテル(和光純薬社製商品名トリトンX-100)を含む生理食塩水中で超音波照射して膜表面に粘着した血小板から放出される乳酸脱水素酵素(以下、「LDH」という)を定量することにより膜面積(内表面換算)当たりのLDH活性として算出した。酵素活性の測定はLDHモノテストキット(ベーリンガー・マンハイム・山之内社製)を使用した。なお、陽性对照としてPVPを含有しない膜(γ線照射前の実施例1の膜を有効塩素濃度 $1,500\text{ppm}$ の次亜塩素酸ナトリウムに $2\text{日}$ 間浸漬した後、エタノールに $1\text{日}$ 間浸浴することにより得られたもの)を用い、試験品と同時に比較した。

【0048】(血漿タンパク質吸着量) 膜への血漿タン

バク質吸着量は、限外済過時間を240分にした以外はアルブミンの透過率測定と同様な操作を行った後、生理食塩水で1分間洗浄した。次に中空糸状膜を5mm間隔程度に細断し、1.0%ラウリル硫酸ナトリウムを含む生理食塩水中で攪拌して抽出した血漿タンパク質を定量することにより膜重量当たりのタンパク質吸着量として算出した。タンパク質濃度はBCAプロテインアッセイ（ピアース社製）を使用した。なお、陽性対照としてPVPを含有しない膜（ $\gamma$ 線照射前の実施例1の膜を有効塩素濃度1,500ppmの次亜塩素酸ナトリウムに2日間浸漬した後、エタノールに1日間浸漬することにより得られたもの）を用い、試験品と同時に比較した。

## 【0049】

【実施例1】（製膜及び残溶剤の除去）ポリスルホン（Amoco Engineering Polymers社製 P-1700）18.0重量%、ポリビニルピロリドン（BASF社製 K90、重量平均分子量1,200,000）4.3重量%を、N,N-ジメチルアセトアミド77.7重量%に溶解して均一な溶液とした。ここで、製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は23.9重量%であった。この製膜原液を60°Cに保ち、N,N-ジメチルアセトアミド30重量%と水70重量%の混合溶液からなる内部液とともに、紡口（2重環状ノズル 0.1mm-0.2mm-0.3mm）から吐出させ、0.96mのエアギャップを通過させて75°Cの水からなる凝固浴へ浸漬した。この時、紡口から凝固浴までを円筒状の筒で囲み、筒の中に水蒸気を含んだ窒素ガスを流しながら、筒の中の温度を54.5%、温度を51°Cにコントロールした。紡速は、80m/分に固定した。ここで、紡速に対するエアギャップの比率は、0.012m/（m/分）であった。巻き取った糸束を切断後、束（長さ300mm 膜本数9200本）の切断面上方から80°Cの熱水シャワーを2時間かけて洗浄することにより膜中の残溶剤を除去した。

【0050】（湿潤膜の乾燥及びPVPの不溶化処理）上記の残溶剤除去後の糸束（含水率が300%、糸束中心部の膜の含水率が300%、糸束外周部の膜の含水率が300%、糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差が0%）30本を21分間マイクロ波照射（出力30kW）した。この時点で、糸束の含水率は65%（糸束中心部の膜の含水率が65%、糸束外周部の膜の含水率が65%、糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差が0%）であった。引き続いて、出力を落として4分間マイクロ波照射（出力21kW）することにより含水率が1%未満の乾燥膜（糸束）を得た。また、乾燥開始時から乾燥終了時までの間、各糸束の下部から8m/秒の風速にて除湿空気（湿度10%以下）を糸束の下部から上部へと通風した。この時、糸束の上部からは乾燥開始時ににおいて糸束平均で1m/秒の風速が測定された。さらに、得られた乾燥膜（糸束）に25kGyの $\gamma$ 線を照射することにより膜中のPVPの一部を不溶化した。

## 【0051】（性能評価結果）この膜の性能を表1に示

す。性能は10回測定した結果の平均値を示す。この膜を有効済過面積1.5m<sup>2</sup>のモジュールにして $\beta_2$ -ミクログロブリンのクリアランスを実測したところ、32mL/分で有ることが分かり、PVPの透過率を式（6）に代入して算出したクリアランス32.5mL/分と同等であることが明らかとなった。さらに、該モジュールにて尿素、ビタミンB<sub>12</sub>の透過測定を行ったところ、尿素のクリアランスと透過率はそれぞれ185mL/分、83%であった。また、ビタミンB<sub>12</sub>については同様に95mL/分、48%であった。測定は、

【0042】と同様な方法で行った。また、膜中の全PVP量の62%が、水に不溶であった。膜の溶出物試験をした結果、溶出物試験液の吸光度は0.04以下であった。また、膜孔保持剤を用いていないことから溶出物試験液中に膜孔保持剤は含まれて無かった。さらに、この膜は陽性対照膜に比べて、血小板粘着量が低く（陽性対照膜43.4Unit/m<sup>2</sup>）、且つ血漿タンパク質の粘着量も低いことが明らかとなった（陽性対照膜62.5mg/g）。

【0052】以上に挙げた性能から、この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ないことが明らかとなった。また、アルブミンの透過率が少なく $\beta_2$ -ミクログロブリンのクリアランスにも優れることから透析性能にも優れた膜であることが分かった。さらに、糸束の中心部と外周部における膜の性能の差がこれまでの乾燥方法（比較例1）に比べて少ないことから性能のばらつきが少ないことが明らかとなった。

## 【0053】

【実施例2】製膜原液中のポリビニルピロリドンを4重量%、N,N-ジメチルアセトアミドを78重量%とした以外は、実施例1と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は22.2重量%であった。この膜の性能を表1に示す。この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ないことが明らかとなった。また、アルブミンの透過率が少なく、且つ $\beta_2$ -ミクログロブリンのクリアランスにも優れることが示唆されたことから透析性能にも優れた膜であることが分かった。さらに、糸束の中心部と外周部における膜の性能の差がこれまでの乾燥方法（比較例1）に比べて少ないことから性能のばらつきが少ないことが明らかとなった。

## 【0054】

【実施例3】製膜原液中のポリビニルピロリドンを4.8重量%、N,N-ジメチルアセトアミドを77.2重量%とした以外は、実施例1と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は26.7重量%であった。この膜の性能を表1に示す。この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ないことが明らかとなった。また、アルブミンの透過率が少なく、且つ $\beta_2$ -

ミクログロブリンのクリアランスにも優れることが示唆されたことから透析性能にも優れた膜であることが分かった。さらに、糸束の中心部と外周部における膜の性能の差がこれまでの乾燥方法（比較例1）に比べて少ないことから性能のばらつきが少ないと明らかとなつた。

## 【0055】

【実施例4】内部液にN,N-ジメチルアセトアミド52重量%と水48重量%からなる混和溶液を用いた以外は、実施例3と同様な操作を行つた。この膜の性能を表2に示す。この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ないと明らかとなつた。また、アルブミンの透過率が少なく、且つβ<sub>2</sub>-ミクログロブリンのクリアランスにも優れることが示唆されたことから透析性能にも優れた膜であることが分かった。さらに、糸束の中心部と外周部における膜の性能の差がこれまでの乾燥方法（比較例1）に比べて少ないことから性能のばらつきが少ないと明らかとなつた。

## 【0056】

【実施例5】残溶剤除去後の糸束（含水率が300%、糸束中心部の膜の含水率が300%、糸束外周部の膜の含水率が300%、糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差が0%）30本を21分間マイクロ波照射（出力30kW）した後、糸束の含水率が65%（糸束中心部の膜の含水率が65%、糸束外周部の膜の含水率が65%、糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差が0%）であることを確認した後、87°Cに設定した乾燥機（乾燥機内の循環風速3m/秒）に3時間入れることにより加熱乾燥して含水率が1%未満の糸束を得た以外は実施例1と同様な操作を行つた。この膜の性能を表2に示す。この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ないと明らかとなつた。また、アルブミンの透過率が少なく、且つβ<sub>2</sub>-ミクログロブリンのクリアランスにも優れることが示唆されたことから透析性能にも優れた膜であることが分かった。さらに、糸束の中心部と外周部における膜の性能の差がこれまでの乾燥方法（比較例1）に比べて少ないことから性能のばらつきが少ないと明らかとなつた。

## 【0057】

【比較例1】残溶剤除去後の糸束（含水率が300%、糸束中心部の膜の含水率が300%、糸束外周部の膜の含水率が300%、糸束の中心部と外周部における膜の含水率の差が0%）30本を、87°Cに設定した乾燥機（乾燥機内の循環風速3m/秒）に7時間入れることにより加熱乾燥して含水率が1%未満の糸束を得た以外は実施例1と同様な操作を行つた。この結果を表2に示す。透水量及PVPの透過率において糸束の中心部と外周部における膜の性

能に差があり、結果として糸束内で性能のばらつきがあることが明らかとなつた。

## 【0058】

【比較例2】γ線照射しない以外は、実施例1と同様な操作を行つた。この結果を表3に示す。PVPの溶出のため溶出試験液の吸光度が0.04を超えることが明らかとなつた。

## 【0059】

【比較例3】製膜原液中のポリビニルピロリドンを5.0重量%、N,N-ジメチルアセトアミドを77.0重量%とした以外は、実施例1と同様な操作を行つた。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は27.8重量%であった。この膜の性能を表3に示す。製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率が27重量%を超えているので、溶出量、膜内表面PVP濃度が増加している

## 【0060】

【比較例4】製膜原液中のポリビニルピロリドンを3.6重量%、N,N-ジメチルアセトアミドを78.4重量%とした以外は、実施例1と同様な操作を行つた。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は20.0重量%であった。この膜の性能を表3に示す。膜内表面のPVP量が30%を下回っていることが明らかとなつた。

## 【0061】

【比較例5】内部液にN,N-ジメチルアセトアミド60重量%と水40重量%からなる混和溶液を用いた以外は、実施例3と同様な操作を行つた。この膜の性能を表3に示す。この膜は、アルブミンの透過率が0.3%を超えており、またPVPの透過率も75%を超える性能であった。

## 【0062】

【比較例6】内部液にN,N-ジメチルアセトアミド10重量%と水90重量%からなる混和溶液を用いた以外は、実施例1と同様な操作を行つた。この膜の性能を表3に示す。純水の透水量が10mL/(m<sup>2</sup> hr mmHg)を下回る性能であった。

## 【0063】

【比較例7】乾燥温度を170°Cにした以外は、実施例1と同様な操作を行つた。この膜の性能を表3に示す。この膜は、膜中の全てのPVPが水に不溶であった。この膜を有効済過面積1.5m<sup>2</sup>のモジュールにして血液流量200mL/分（膜内表面側）、透析液流量500mL/分（膜外表面側）の条件下で日本人工臓器学会の性能評価基準に従い臨床血液評価したところ、透析患者の白血球数が一時的に低下するロイコペニア症状が観察された。

## 【0064】

【表1】

	実施例1		実施例2		実施例3	
	糸束中心部	糸束外周部	糸束中心部	糸束外周部	糸束中心部	糸束外周部
膜内径(μm)	195	195	201	201	190	190
膜外径(μm)	280	280	288	288	282	282
透水量(mL/(m <sup>2</sup> ·hr·mmHg))	20	20	19	18	25	25
アルブミンの透過率(%)	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下
PVPの透過率(%)	4	4	4	4	5	5
膜内表面PVP濃度(重量%)	35	35	30	30	44	44
水に不溶であるPVPの有無	有り	有り	有り	有り	有り	有り
溶出物試験液の吸光度	0.022	0.022	0.020	0.020	0.035	0.035
溶出物試験液中の膜孔保持剤の有無	無し	無し	無し	無し	無し	無し
血小板粘着量(LDH-Unit/m <sup>2</sup> )	15.5	15.5	17.5	17.5	4.2	4.2
血漿タンパク質吸着量(mg/g)	2.1	2.1	5.5	5.5	1.8	1.8
乾燥前湿润膜の透水量(mL/(m <sup>2</sup> ·hr·mmHg))	190	190	170	170	260	260
乾燥前湿润膜のアルブミンの透過率(%)	0.32	0.32	0.34	0.34	0.35	0.35
乾燥前湿润膜のPVPの透過率(%)	77	77	84	84	84	84

【0065】

【表2】

	実施例4		実施例5		比較例1	
	糸束中心部	糸束外周部	糸束中心部	糸束外周部	糸束中心部	糸束外周部
膜内径(μm)	194	194	196	195	195	195
膜外径(μm)	284	284	280	280	281	280
透水量(mL/(m <sup>2</sup> ·hr·mmHg))	390	390	22	20	28	20
アルブミンの透過率(%)	0.25	0.25	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下
PVPの透過率(%)	72	72	4	4	8	4
膜内表面PVP濃度(重量%)	36	36	35	35	35	35
水に不溶であるPVPの有無	有り	有り	有り	有り	有り	有り
溶出物試験液の吸光度	0.023	0.023	0.022	0.022	0.022	0.022
溶出物試験液中の膜孔保持剤の有無	無し	無し	無し	無し	無し	無し
血小板粘着量(LDH·Unit/m <sup>2</sup> )	13.8	13.8	15.6	15.5	15.6	15.5
血漿タンパク質吸着量(mg/g)	2.0	2.0	2.1	2.1	2.1	2.1
乾燥前湿润膜の透水量(mL/(m <sup>2</sup> ·hr·mmHg))	3100	3100	190	190	190	190
乾燥前湿润膜のアルブミンの透過率(%)	0.51	0.51	0.32	0.32	0.32	0.32
乾燥前湿润膜のPVPの透過率(%)	99	99	77	77	77	77

【0066】

【表3】

	比較例2 糸束外周部	比較例3 糸束外周部	比較例4 糸束外周部	比較例5 糸束外周部	比較例6 糸束外周部	比較例7 糸束外周部
膜内径(μm)	195	200	199	196	200	191
膜外径(μm)	290	298	290	297	291	276
透水量(mL/(m <sup>2</sup> ·hr·mmHg))	20	35	15	970	8	15
アルブミンの透過率(%)	0.01 以下	0.01 以下	0.01 以下	0.37	0.01 以下	0.01 以下
PVPの透過率(%)	4	5	4	79	0	4
膜内表面PVP濃度(重量%)	35	47	28	33	34	36
水に不溶であるPVPの有無	無し	有り	有り	有り	有り	有り
溶出物試験液の吸光度	0.044	0.040	0.018	0.021	0.020	0.021
溶出物試験液中の膜孔保持剤の有無	無し	無し	無し	無し	無し	無し
血小板粘着量(LDH-Unit/m <sup>2</sup> )	15.5	3.8	19.6	15.0	15.1	16.8
血漿タンパク質吸着量(mg/g)	2.1	1.1	5.9	2.8	2.1	3.0
乾燥前湿潤膜の透水量(mL/(m <sup>2</sup> ·hr·mmHg))	190	310	130	8600	76	190
乾燥前湿潤膜のアルブミンの透過率(%)	0.32	0.38	0.31	0.62	0.18	0.32
乾燥前湿潤膜のPVPの透過率(%)	77	85	76	100	52	77

## 【0067】

【発明の効果】本発明の膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ない優れた

透析性能を有することから医薬用途、医療用途、及び一般工業用途に用いることができる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.?

B01D 71/44  
71/68

識別記号

F I

B01D 71/44  
71/68

(参考)

F ターム(参考) 4D006 GA13 HA01 MA01 MA21 MB02  
MB06 MB18 MC21X MC62X  
NA13 NA17 NA18 NA50 NA60  
NA64 PB09 PB52